

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
4 octobre 2001 (04.10.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/72849 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C08B 37/16, B01J 20/24, C02F 1/28, A61K 31/715

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/00923

(22) Date de dépôt international : 27 mars 2001 (27.03.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/03899 28 mars 2000 (28.03.2000) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : COM-
MISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE [FR/FR];
31/33, rue de la Fédération, F-75752 Paris 15ème (FR).
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 3 rue Michel Ange, F-75794
Paris Cedex 16 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
GADELLE, Andrée [FR/FR]; 23, le hameau fleuri,
F-38330 Montbonnot (FR). FAUVELLE, Florence
[FR/FR]; 2 rue des Bons Enfants, F-38000 Grenoble (FR).
DEBOUZY, Jean-Claude [FR/FR]; 60 rue du Château,
F-38660 La Terrasse (FR).

(74) Mandataire : SIGNORE, Robert; c/o Brevatome, 3 rue
du Docteur Lancereaux, F-75008 Paris (FR).

(81) État désigné (national) : US.

(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, TR).

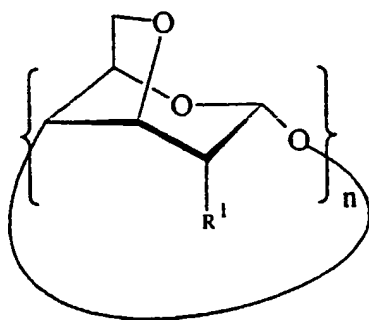
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

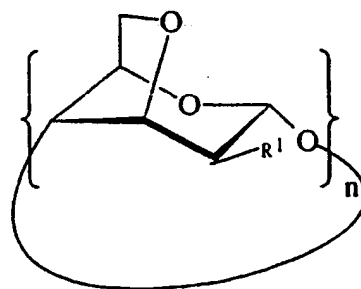
[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PER(3,6-ANHYDRO)CYCLODEXTRIN DERIVATIVES, PREPARATION AND USE THEREOF FOR SEPARATING IONS

(54) Titre : DERIVES DE PER(3,6-ANHYDRO) CYCLODEXTRINES. LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION POUR SEPARER DES IONS



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention concerns per(3,6-anhydro)cyclodextrin derivatives, their preparation and their use for separating polluting ions, for example, for human decontamination. Said derivatives correspond to one of the formulae (I) and (II) wherein one R¹ at least represents the -OCH₂COOH group and the other R¹'s, identical or different, correspond to one of the formulae: OH, OR², SH, SR², OCOR², NH₂, NHR², NR²R³, CONH₂, CONHR², CONR²R³, CN, COOR², COOH and R², wherein: R² and R³, identical or different, represent a saturated or unsaturated hydrocarbon, aliphatic or aromatic group, capable of comprising one several heteroatoms selected among O, S and N; and n is equal to 6, 7 or 8.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines, leur préparation et leur utilisation pour la séparation d'ions polluants, par exemple la décontamination humaine. Ces dérivés répondent à l'une des formules (I) et (II) dans lesquelles l'un au moins des R¹ représente le groupe -OCH₂COOH et les autres R¹ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH, OR², SH, SR², OCOR², NH₂, NHR², NR²R³, CONH₂, CONHR², CONR²R³, CN, COOR², COOH et R², dans lesquelles R² et R³ qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8.

BEST AVAILABLE COPY

WO 01/72849 A1



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

DERIVES DE PER(3,6-ANHYDRO)CYCLODEXTRINES, LEUR
PREPARATION ET LEUR UTILISATION POUR SEPARER DES IONS,

5 DESCRIPTION

Domaine technique

La présente invention a pour objet de
10 nouveaux dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines,
utilisables en particulier pour fixer et séparer des
ions tels que les ions de cobalt, de lanthanides et
d'uranyle.

Elle peut être appliquée en particulier
15 dans le domaine de la décontamination de
l'environnement en ces ions polluants, ainsi que pour
la décontamination humaine.

Etat de la technique antérieure

20

Les cyclodextrines ou cyclomaltooligo-
saccharides sont des composés d'origine naturelle
formés par l'enchaînement d'unités glucose liés en
 α -(1,4).

25

De nombreux travaux ont montré que ces
composés pouvaient former des complexes d'inclusion
avec des molécules hydrophobes permettant ainsi leur
solubilisation dans des milieux aqueux. De nombreuses
applications ont été proposées pour tirer profit de ce
30 phénomène, en particulier dans le domaine
pharmaceutique, comme il est décrit par D. Duchêne
"Pharmaceutical application of cyclodextrins" dans

"Cyclodextrins and their industrial uses". D. Duchêne Ed., Editions de Santé, Paris, 1987, pages 213-257 [1].

Des spécialités pharmaceutiques ont déjà été commercialisées au Japon, en Italie et plus récemment en France, sous forme de complexes dans les cyclodextrines. En France, le premier principe actif mis sur le marché sous la forme d'un complexe d'inclusion dans une cyclodextrine est le piroxicam, anti-inflammatoire commercialisé par Pierre Fabre Médicament, sous le nom de BREXIN®. Parmi les très nombreux dérivés modifiés de ces cyclodextrines, ceux pour lesquels la cavité est retournée sur elle-même présentent des propriétés intéressantes même si leur capacité à inclure des molécules organiques est perdue ou très limitée. Des composés de ce type sont les per(3,6-anhydro)cyclodextrines.

La synthèse de ces peranhydrocyclodextrines a été décrite dès 1991 dans le document [2] : Gadelle A. et Defaye J., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., (1991), 30, pages 78-79 ; et le document [3] : Ashton P.R., Ellwood P., Staton I. and Stoddart J.F., Angew. Chem. Int. ed. Engl., (1991) 30, pages 80-81), et il a été montré que ces dérivés présentent des solubilités intéressantes aussi bien dans l'eau que dans les solvants organiques. Quelques études ultérieures (document [4] : Yamamura H. and Fujita K. Chem. Pharm. Bull., (1991) 39, pages 2505-2508 ; document [5] : Yamamura H., Ezuka T., Kawase Y., Kawai M., Butsugan Y. and Fujita K., J. Chem. Soc., Chem. Com., (1993), pages 636-637 ; et document [6] : Yamamura H. Nagaoka H., Kawai M. and Butsugan Y., Tetrahedron Lett. (1995) 36, pages 1093-1094) ont de plus montré que ces

dérivés peranhydro pouvaient complexer des ions alcalins avec une sélectivité non négligeable.

Le document FR-A-2 744 124 [7] et le document FR-A-2 764 525 [8] illustrent d'autres dérivés
5 de per(3,6-anhydro)cyclodextrines substituées en position-2, utiles pour la séparation de différents ions, notamment le potassium et le césium dans le cas du document [7] grâce à la présence du substituant acétyle, ou le plomb dans le cas du document [8] grâce
10 à la présence d'un substituant méthyle.

Cependant, les dérivés décrits dans ces documents ne permettent pas d'assurer une séparation satisfaisante par complexation des ions de cobalt, d'uranyle et de lanthanides tels que le dysprosium, qui
15 polluent l'environnement.

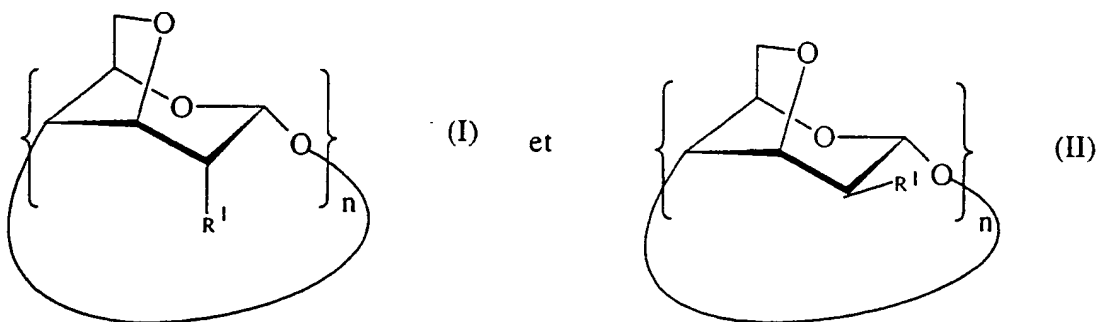
De plus, les ions de lanthanides sont toxiques pour les êtres vivants en troublant les échanges ioniques du calcium et du sodium. Ainsi, le lanthane qui est de même taille que le calcium mais non
20 de même valence perturbe les échanges comme il est décrit par Evans CH, « Interactions of Lanthanides with Tissues, Cells and Cellular Organelles » dans Biochemistry of the Lanthanides, Evans C. H. Ad., Plenum Press, New York, 1990, pp. 211-283 [9].

25

Exposé de l'invention

La présente invention a précisément pour objet de nouveaux dérivés de peranhydrocyclodextrines
30 dans lesquels le substituant en position-2 a été choisi pour leur conférer des propriétés de complexation des ions polluants tels que Co^{2+} , UO_2^{2+} et les ions de lanthanides comme Dy^{3+} et Eu^{3+} .

Selon l'invention le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répond à l'une des formules suivantes :



5 dans lesquelles l'un au moins des R^1 représente le groupe $-OCH_2COOH$ et les autres R^1 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH , OR^2 , SH , SR^2 ,
 10 $OCOR^2$, NH_2 , NHR^2 , NR^2R^3 , $CONH_2$, $CONHR^2$, $CONR^2R^3$, CN , $COOR^2$, $COOH$ et R^2 , dans lesquelles R^2 et R^3 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs
 15 hétéroatomes choisis parmi O , S et N , et n est égal à 6, 7 ou 8.

Dans le dérivé de cyclodextrine de formule (I) ou (II), les groupes hydrocarbonés aliphatiques ou aromatiques, susceptibles d'être utilisés pour R^2 et R^3
 20 peuvent être de divers types. Ils sont constitués par une chaîne carbonée dans laquelle certains atomes de carbone peuvent être remplacés par un ou plusieurs hétéroatomes tels que O , S et N , et ils peuvent comporter une ou plusieurs insaturations éthyléniques
 25 ou acétyléniques. Par ailleurs, le groupe hydrocarboné

peut comporter différents substituants, en particulier des groupes fonctionnels ou des atomes d'halogènes. Les groupes hydrocarbonés aromatiques peuvent être constitués par le groupe phényle et le groupe tosyle, éventuellement substitués, par exemple par des groupes alkyle de 1 à 20 atomes de carbone.

R^2 et R^3 peuvent en particulier représenter un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 20 atomes de carbone.

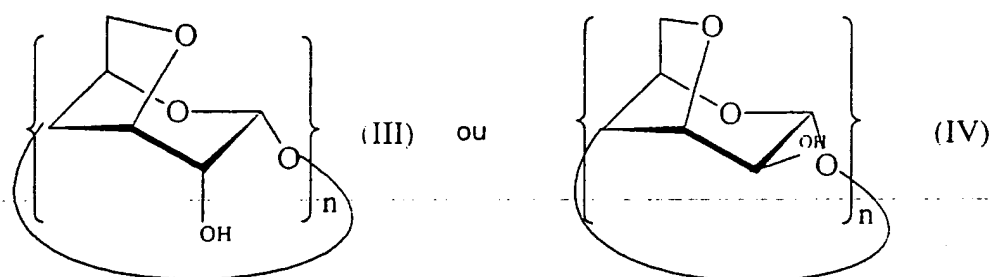
Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine est un dérivé d' α -cyclodextrine, c'est-à-dire que dans les formules (I) et (II) données ci-dessus, n est égal à 6.

De préférence encore, le dérivé utilisé répond à la formule (I) dans laquelle tous les R^1 représentent le groupe $-OCH_2COOH$ et n est égal à 6.

Les dérivés de cyclodextrine de l'invention peuvent être préparés par différents procédés.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle au moins l'un des R^1 représente le groupe $-OCH_2COOH$, les autres R^1 représentant OH ou un autre groupe et n étant égal à 6, 7 ou 8, ceux-ci peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes :

- 1) faire réagir une peranhydrocyclodextrine répondant à l'une des formules :



dans lesquelles n est égal à 6, 7 ou 8, avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le(s) groupe(s) OH en

groupe(s) OM avec M représentant un métal alcalin ;

- 2) faire réagir en milieu alcalin la peranhydrocyclodextrine modifiée obtenue en 1) avec un halogénure de formule XCH_2COOR^4 dans laquelle X représente un atome d'halogène tel que Cl, et R^4 représente H, Si $(CH_3)_3$ ou un métal alcalin, en quantité telle que l'un au moins de(s) groupe(s) OM soit transformé en groupe $-CH_2COOR^4$;

- 3) faire réagir, dans le cas où tous les groupes OM n'ont pas été transformés en groupe $-OCH_2COOR^4$, les groupes OM restants avec un ou plusieurs réactifs pour les transformer en les groupes R^1 voulus différents de $-OCH_2COOH$; et

- 4) traiter le dérivé de peranhydrocyclodextrine obtenu en 3) avec un alcool, de l'eau ou un milieu légèrement acide pour transformer le(s) groupe(s) $-OCH_2COOR^4$ en groupe $-OCH_2COOH$.

Pour effectuer l'étape 2), on utilise la quantité nécessaire de XCH_2COOR^4 pour modifier un ou plusieurs des groupe OH de la cyclodextrine.

Dans l'étape 4), lorsque R^4 représente M on transforme les groupes $-OCH_2COOR^4$ en $-OCH_2COOH$ par

action d'un alcool tel que le méthanol. On peut aussi utiliser de l'eau mais la réaction sera plus violente.

Lorsque R^4 représente $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, on utilise un milieu légèrement acide pour régénérer la fonction
5 acide.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle les autres R^1 représentent OR^2 avec R^2 ayant la signification donnée ci-dessus, on procède comme
10 précédemment pour introduire le(s) groupe(s) OCH_2COOM , puis on fait réagir ensuite le dérivé avec un halogénure de formule R^2X dans laquelle R^2 a la signification donnée ci-dessus et X est un atome d'halogène.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) dans laquelle les autres R^1 représentent OCOR^2 , on procède comme précédemment pour introduire tout d'abord les groupes OCH_2COOM , puis on fait réagir ensuite le dérivé obtenu avec un halogénure
20 ou anhydride d'acide de formules R^2COX ou $(\text{R}^2\text{CO})_2\text{O}$ dans lesquelles R^2 a la signification donnée ci-dessus et X représente un atome d'halogène, pour remplacer les hydroxyles restants par OCOR^2 .

Lorsque l'on veut préparer un dérivé de cyclodextrine dans lequel le(s) autre(s) R^1 représentent un atome d'halogène ou un groupe de
25 formule SH , SR^2 , NH_2 , NR^2R^3 , CONR^2R^3 , CONH_2 , CN , COOR^2 , COOH , ou R^2 , avec R^2 et R^3 ayant les significations données ci-dessus, et n est égal à 6, 7 ou 8, on peut
30 effectuer les étapes suivantes en partant d'une peranhydrocyclodextrine partiellement modifiée, c'est-à-dire dans laquelle l'un au moins des R^1 représente

OCH₂COOH et les autres R¹ représentent OH, et en effectuant les étapes suivantes :

1) faire réagir cette peranhydrocyclodextrine avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le(s)
5 groupe(s) OH en groupe(s) OM avec M représentant un métal alcalin ;

2) faire réagir la peranhydrocyclodextrine modifiée obtenue en 1) avec un chlorure de formule ClSO₂R² avec R² ayant la signification donnée
10 ci-dessus, pour obtenir le dérivé de formule (I) ou (II) dans laquelle l'un au moins des R¹ est un groupe de formule OSO₂R² ; et

3) faire réagir le dérivé obtenu dans la deuxième étape avec un ou plusieurs réactifs appropriés
15 pour remplacer OSO₂R² par le groupe R¹ voulu.

Dans ce procédé on transforme tout d'abord la per(3,6-anhydro)cyclodextrine en alcoolate par action d'hydrure de métal alcalin, puis on convertit cet alcoolate en dérivé comportant un groupe partant de
20 formule OSO₂R², que l'on fait réagir ensuite en une ou plusieurs étapes avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer ce groupe partant par le groupe R¹ voulu.

Ainsi, dans le cas où R¹ doit représenter
25 NH₂, on peut faire réagir N₃M et le composé défini en 2). Le composé ainsi obtenu appelé azide peut subir une hydrogénation catalytique ou être traité en présence d'ammoniac NH₃, afin d'obtenir le produit où R¹ doit représenter NH₂.

30 Le produit où R¹ doit représenter NHR² ou NR²R³ est obtenu en faisant réagir le composé défini en 2) sur le composé NH₂R² ou NHR²R³.

Dans le cas où R^1 doit représenter SH ou SR^2 , on peut faire réagir le composé défini en 2) avec un halogénure X^- , ce qui donne le composé avec ($R^1 = X$), que l'on fait ensuite réagir avec HS^- ou R^2S^- pour donner un composé où R^1 représentera SH ou SR^2 .

Lorsque R^1 doit représenter un groupe hydrocarboné, on fait réagir avec R_2^1LiCu (R^1 représente un groupe hydrocarboné) pour donner un composé final où R^1 représente alors un groupe hydrocarboné.

De même, le composé où R^1 représente un halogène peut réagir avec CN^- pour donner un composé final où R^1 représentera CN.

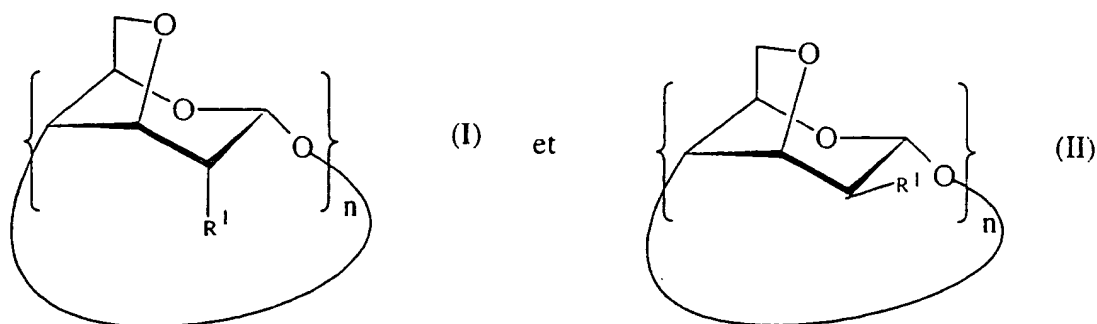
De même, le composé où R^1 représente CN peut par hydrolyse ménagée donner un composé où R^1 représentera $CONH_2$. Le composé où R^1 représente CN peut par hydrolyse complète donner un composé où R^1 représentera $COOH$.

Le composé où R^1 représente $COOH$ peut par estérification donner un composé où R^1 représentera $COOR^2$.

Le composé où R^1 représente $COOH$ peut réagir sur NHR^2R^3 ou NH_2R^2 en présence de DCC (dicyclohexylcarbodiimide) pour donner un composé où R^1 représentera NR^2R^3 ou NH_2R^2 .

Les dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrine de l'invention peuvent être utilisés en particulier pour la fixation ou la séparation d'ions.

Aussi, l'invention a également pour objet un procédé de fixation ou de séparation d'ions consistant à mettre en contact un milieu contenant lesdits ions avec un dérivé de per (3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :



dans lesquelles l'un au moins des R^1 représente le groupe $-OCH_2COOH$ et les autres R^1 qui peuvent être
 5 identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH , OR^2 , SH , SR^2 , $OCOR^2$, NH_2 , NHR^2 , NR^2R^3 , $CONHR^2$, $CONR^2R^3$, $CONH_2$, CN , $COOR^2$, $COOH$ et R^2 , dans lesquelles R^2 et R^3 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe
 10 hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O , S et N , et n est égal à 6, 7 ou 8,

pour fixer lesdits ions sous forme de complexe avec le
 15 dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine et les séparer dudit milieu.

Les ions susceptibles d'être fixées ou séparés par le procédé de l'invention peuvent être de divers types ; il peut s'agir par exemple d'ions
 20 d'actinides, par exemple d'uranyle, de lanthanides ou de métaux polluants tels que le cobalt.

Le procédé de l'invention s'applique en particulier à la séparation et à la fixation du cobalt et des ions de lanthanides sous forme de complexe.

En effet, le cobalt, les lanthanides et ses dérivés polluent l'environnement et sont toxiques aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Les principaux effets toxiques affectent le développement neurologique et le fonctionnement du système nerveux. Il est donc nécessaire de séparer et d'éliminer ces ions de l'environnement et de le stocker de manière sûre.

Par ailleurs, des produits qui permettraient d'assurer la décontamination en cobalt et en lanthanides des êtres vivants en empêchant leur action sur le système nerveux et sur d'autres organes, seraient d'un grand intérêt pour résoudre ces problèmes.

Selon l'invention, on a trouvé que les dérivés des per(3,6-anhydro)cyclodextrines répondant aux formules (I) et (II) données ci-dessus, présentaient une spécificité élevée pour le cobalt et les lanthanides, et étaient capables de complexer ceux-ci avec des rendements élevés pouvant atteindre 100 %, même en présence d'autres ions tels que les ions sodium.

De cette façon, on peut séparer le cobalt et les lanthanides du milieu environnant sous la forme de complexe.

Aussi, l'invention a également pour objet les complexes d'un métal choisi parmi Dy, Eu, Lu, La et Co et de dérivés de per(3,6-anhydro)cyclodextrines de formule (I) ou (II) décrits ci-dessus.

Pour mettre en oeuvre le procédé de séparation d'ions de l'invention, on peut utiliser le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine de formule (I) ou (II) sous forme de solution aqueuse ou de solution organique.

Lorsque le milieu contenant les ions à séparer ou à fixer est une solution aqueuse, on peut dissoudre le dérivé de cyclodextrine dans un solvant organique immiscible avec la solution aqueuse, par exemple dans du chloroforme, pour former le complexe dans la solution organique et le séparer facilement de la solution aqueuse.

On peut aussi utiliser le dérivé de cyclodextrine en solution aqueuse, notamment pour assurer la décontamination des êtres vivants.

En effet, on sait que les dérivés de cyclodextrines de formule (I) ou (II) sont des composés biocompatibles. Ils peuvent donc être administrés à l'homme ou à l'animal pour assurer la fixation du cobalt et des lanthanides sous forme de complexe et éviter ainsi leur interaction avec les organes du corps humain ou animal.

Aussi, l'invention a également pour objet une composition pharmaceutique pour la décontamination en lanthanides et en cobalt d'un être vivant, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules (I) et (II), décrit ci-dessus.

De préférence, le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine utilisé dans cette composition répond à la formule (I) dans laquelle tous les R^1 représentent le groupe $-OCH_2COOH$ et n est égal à 6.

Cette composition peut être administrée par voie orale ou par injection.

Les solutions aqueuses peuvent comprendre jusqu'à 0,08 mol/l de dérivé de formule (I).

Les quantités administrées dépendront du taux de contamination et du poids du patient.

Les dérivés de cyclodextrine de l'invention présentent de nombreux avantages. En particulier lorsqu'ils sont persubstitués, c'est-à-dire lorsque tous les R^1 sont différents du groupe OH, on a des dérivés qui présentent une bonne solubilité dans les solvants organiques tels que le chloroforme, l'acétone, le tétrahydrofurane etc. Cette solubilité est intéressante pour leur utilisation dans la séparation ionique car elle permet de réaliser la séparation par des procédés d'échanges liquide-liquide qui sont bien connus dans la technique.

Par ailleurs, la possibilité d'introduire un ou plusieurs groupes chimiques particuliers permet de construire sur mesure des agents complexants pour des ions très divers. Cette facilité est de plus amplifiée par le fait que les trois cyclodextrines naturelles qui peuvent être utilisées comme matière de base, ont des diamètres de cavité différents qui peuvent apporter une sélection supplémentaire en rapport avec la taille des ions à séparer.

Les produits de départ de formules (III) ou (IV) utilisés dans l'invention peuvent être préparés par des procédés classiques tels que ceux décrits dans les documents [2] et [3] précités de Gadelle A. et al. et de Ashthon P. R. et al.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des exemples qui suivent, donnés à titre illustratif et non limitatif en référence aux dessins annexés.

Brève description des dessins

La figure 1 illustre les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton du dérivé de l'exemple 1 seul (CD) en solution à 1 mmol/L, ou en présence de 4 mmol/L de Lu^{3+} , La^{3+} , Dy^{3+} , Eu^{3+} et Co^{2+} .

La figure 2 illustre les spectres de RMN du proton du dérivé de l'exemple 1 en solution à 1 mmol/L, en présence d'éthylène diamine tétracétate et de 4 mmol/L de Dy^{3+} , Eu^{3+} et Co^{2+} .

La figure 3 illustre les spectres de RMN du proton du dérivé de l'exemple 1 seul (CD) et en présence des cations physiologiques Na^{+} , K^{+} et Ca^{2+} .

Exposé détaillé des modes de réalisation

Exemple 1 : Préparation de l'hexakis (3,6-anhydro-2-O-carboxyméthyl)cyclomaltohexaose.

Ce composé répond à la formule (I) donnée ci-dessus dans laquelle tous les R^1 représentent OCH_2COOH et n est égal à 6.

On pèse 1 g (1,15 mmol) d'hexakis (3,6-anhydro)- cyclomaltohexaose séché sous vide pendant 2 heures à 120°C , et on ajoute 10 mL de diméthylsulfoxyde DMSO anhydre et 10 mL d'une solution de DMSO ayant réagi avec de l'hydruure de sodium (solution 2N d'hydruure de sodium dans le DMSO). La solution est maintenue sous agitation et sous atmosphère d'argon à température ambiante pendant 3 heures. Une solution gris bleue est obtenue. On ajoute alors du monochloroacétate de sodium (1,6 g, 14 mmol). La solution est laissée à température

ambiante pendant 24 heures, puis le courant d'argon est supprimé. La solution est alors traitée par 10 mL d'alcool méthylique, amenée soigneusement à sec, reprise par de l'acétone et filtrée. La poudre obtenue
5 dissoute dans l'eau est neutralisée par de l'acide chlorhydrique (solution 1N), et dialysée contre l'eau pendant 24 heures (Spectra/Port®CE Sterile DispoDialysers® -membrane d'ester de cellulose-MWCO 500). La réaction est quantitative. Le dialysat est
10 lyophilisé et caractérisé par la résonance magnétique du proton et du carbone.

La figure 1 illustre le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton concernant ce produit (CD).

15 On l'utilise ensuite tel quel pour les complexations mises en œuvre dans les exemples qui suivent.

Exemple 2 : Préparation de complexes de l'hexakis (3,6-anhydro-2-O-carboxyméthyl) cyclomatéhexaose.

20 Chaque complexe est préparé en ajoutant à 500 µL d'une solution aqueuse contenant 1 mmol/L du produit de l'exemple 1, 4 mmol/L du cation testé, et en utilisant les cations suivants : Lu^{3+} , La^{3+} , Dy^{3+} , Eu^{3+}
25 et Co^{2+} .

On caractérise les complexes par résonance magnétique nucléaire du proton. Les spectres obtenus sont représentés sur la figure 1 pour Lu^{3+} , pour La^{3+} , pour Dy^{3+} , pour Eu^{3+} et pour Co^{2+} .

30 Si l'on compare ces spectres avec le spectre du produit de l'exemple 1 seul (CD), on remarque que le spectre est très nettement modifié par l'ajout des cations testés.

Dans le cas des ions Dy^{3+} , Eu^{3+} et Co^{2+} , on a une interaction très forte entre ces ions et le peracide. En effet, le spectre du dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine a totalement disparu, indiquant
5 une immobilisation totale des protons impliqués dans l'interaction.

Dans le cas du lanthane, les protons H6 et H6' situés sur le pont anhydro sont encore observables.

Le cas du lutétium est plus complexe : le
10 spectre de la cyclodextrine devient très compliqué avec l'apparition d'une multitude de résonances non attribuables directement. Il est probable que plusieurs complexes de stoechiométries différentes coexistent en solution.

15

Exemple 3

Dans cet exemple, on réalise des expériences de compétition entre le dérivé de l'exemple 1 et l'éthylènediaminetétracétate (EDTA) pour la
20 complexation des ions Dy^{3+} , Eu^{3+} et Co^{2+} , afin d'avoir une idée de la force des complexes préparés dans l'exemple 2.

Dans ce but, on utilise 50 μL de solution aqueuse contenant 1 mmol/L du dérivé de l'exemple 1 à
25 laquelle on ajoute 4 mmol/L du cation testé et de l'EDTA. On caractérise les produits par RMN du proton.

Les spectres obtenus sont représentés sur la figure 2. Sur cette figure, on remarque que l'addition d'EDTA permet dans tous les cas de retrouver
30 un spectre partiel de cyclodextrine. Cependant malgré l'addition d'un large excès d'EDTA par rapport à la cyclodextrine, le spectre de cyclodextrine retrouvé n'est pas total. Ceci démontre que le dérivé de

cyclodextrine complexe les cations plus fortement que l'EDTA.

Exemple 4

5 Dans cet exemple, on teste les propriétés de complexation du dérivé de l'exemple 1 vis-à-vis des cations physiologiques : calcium, sodium et potassium qui sont en fait tous les cations nécessaires au développement des êtres vivants.

10 En effet, pour une application en décontamination humaine, il convient de s'assurer que le dérivé ne complexe pas les cations physiologiques.

 On suit le même mode opératoire que dans l'exemple 2 et on caractérise les produits par RMN du
15 proton.

 La figure 3 illustre les résultats obtenus respectivement avec Na^+ , K^+ et Ca^{2+} .

 Sur cette figure, le spectre (CD) correspond au dérivé de l'exemple 1 seul.

20 On remarque ainsi que les raies du dérivé de l'exemple 1 sont très peu affectées par la présence des cations physiologiques, par comparaison avec les spectres de la figure 1.

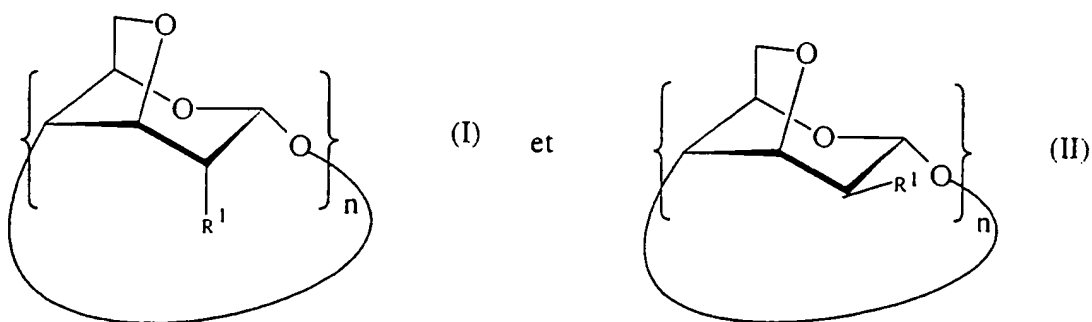
LISTE DES DOCUMENTS CITES

- [1] : D. Duchêne "Pharmaceutical application of cyclodextrins" dans "Cyclodextrins and their industrial uses". D. Duchêne Ed., Editions de Santé, Paris, 1987. pages 213-257.
- [2] : Gadelle A. et Defaye J., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1991, 30, pages 79-79.
- [3] : Ashton P.R., Ellwood P., Staton I and Stoddart J.F., Angew. Chem. Int. ed. Engl., 1991, 30, pages 80-81.
- [4] : Yamamura H. and Fujita K., Chem. Pharm. Bull., 1991, 39, pages 2505-2508.
- [5] : Yamamura H., Esuka T., Kawase Y., Kawai M., Butsugan Y. and Fujita K., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1993, pages 636-637.
- [6] : Yamamura H., Nagaoka H., Kawai M and Butsugan Y., Tetrahedron Lett., 1995, 3b, pages 1093-1094.
- [7] FR-A-2 744 124
- [8] FR-A-2 764 525
- [9] Evans CH, « Interactions of Lanthanides with Tissues. Cells and Cellular Organelles » dans Biochemistry of the Lanthanides. Evans C. H. Ad., Plenum Press, New York, 1990, pages 211-283.

REVENDICATION

1. Dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :

5



dans lesquelles l'un au moins des R^1 représente le groupe $-OCH_2COOH$ et les autres R^1 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe

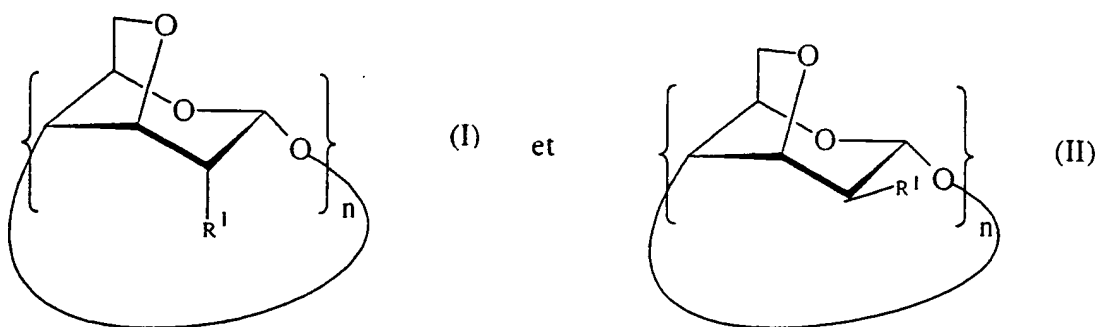
10 répondant à l'une des formules : OH , OR^2 , SH , SR^2 , $OCOR^2$, NH_2 , NHR^2 , NR^2R^3 , $CONH_2$, $CONHR^2$, $CONR^2R^3$, CN , $COOR^2$, $COOH$ et R^2 , dans lesquelles R^2 et R^3 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe

15 insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O , S et N , et n est égal à 6, 7 ou 8.

2. Dérivé de per (3,6-anhydro)cyclodextrine selon la revendication 1, dans lequel tous les R^1

20 représentent le groupe $-OCH_2COOH$, et n est égal à 6.

3. Procédé de préparation d'un dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formule (I) et (II) :



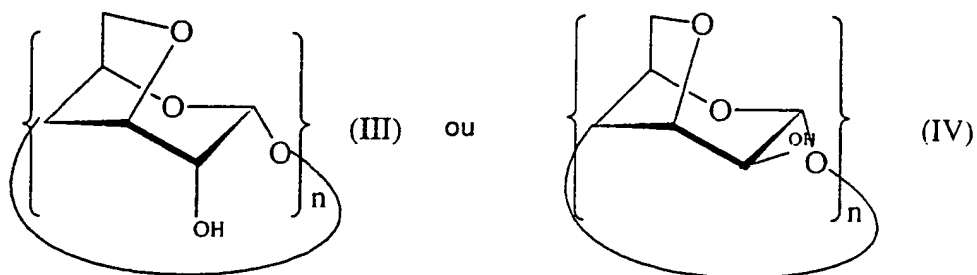
dans lesquelles l'un au moins des R^1 représente le groupe $-OCH_2COOH$ et les autres R^1 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe

5 répondant à l'une des formules : OH , OR^2 , SH , SR^2 , $OCOR^2$, NH_2 , NHR^2 , NR^2R^3 , $CONH_2$, $CONHR^2$, $CONR^2R^3$, CN , $COOR^2$, $COOH$ et R^2 , dans lesquelles R^2 et R^3 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe

10 insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et n est égal à 6, 7 ou 8, qui comprend les étapes suivantes :

- 1) faire réagir une peranhydrocyclo-dextrine de formule :

15



dans lesquelles n est égal à 6, 7 ou 8, avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le(s) groupe(s) OH en

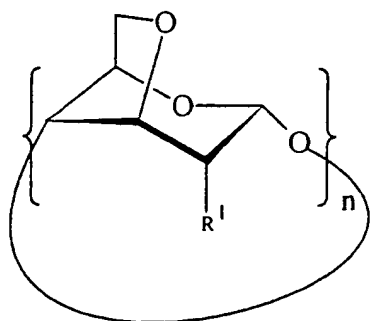
20 groupe(s) OM avec M représentant un métal alcalin ;

- 2) faire réagir en milieu alcalin la peranhydrocyclodextrine modifiée obtenue en 1) avec un halogénure de formule XCH_2COOR^4 dans laquelle X représente un atome d'halogène et R^4 représente H, Si
 5 $(CH_3)_3$ ou un métal alcalin, en quantité telle que l'un au moins de(s) groupe(s) OM soit transformé en groupe - CH_2COOR^4 ;

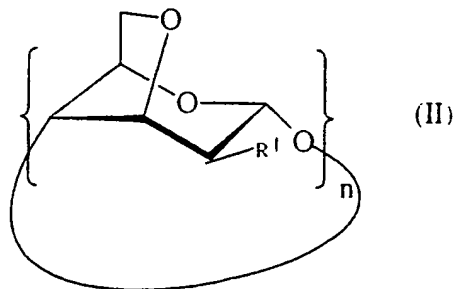
- 3) faire réagir, dans le cas où tous les groupes OM n'ont pas été transformés en groupe
 10 $-OCH_2COOR^4$, les groupes OM restants avec un -ou plusieurs réactifs pour les transformer en les groupes R^1 voulus différents de $-OCH_2COOH$; et

- 4) traiter le dérivé de peranhydrocyclodextrine obtenu en 3) avec un alcool, un milieu
 15 légèrement acide ou de l'eau pour transformer le(s) groupe(s) $-OCH_2COOR^4$ en groupe $-OCH_2COOH$.

4. Procédé de fixation ou de séparation d'ions consistant à mettre en contact un milieu contenant lesdits ions avec un dérivé de per (3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules
 20 suivantes :



(I) et



dans lesquelles l'un au moins des R^1 représente le

groupe $-OCH_2COOH$ et les autres R^1 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH , OR^2 , SH , SR^2 , $OCOR^2$, NH_2 , NHR^2 , NR^2R^3 , $CONHR^2$, $CONR^2R^3$, $CONH_2$, CN ,
5 $COOR^2$, $COOH$ et R^2 , dans lesquelles R^2 et R^3 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O , S et N , et n est égal à
10 6, 7 ou 8,

pour fixer lesdits ions sous forme de complexe avec le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine et les séparer dudit milieu.

5. Procédé selon la revendication 4, dans
15 lequel lesdits ions sont des ions de cobalt, de lanthanides et/ou d'uranyle.

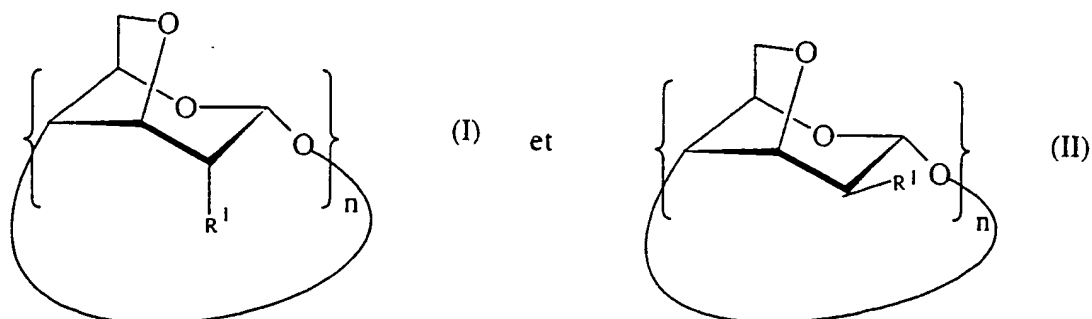
6. Procédé selon la revendication 4, dans lequel lesdits ions sont des ions de cobalt, de dysprosium et/ou d'euporium.

20 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, dans lequel le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répond à la formule (I) dans laquelle tous les R^1 représentent le groupe $-OCH_2COOH$ et n est égal à 6.

25 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 7, dans lequel ledit milieu étant une solution aqueuse, le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine est dissous dans un solvant organique immiscible avec la solution aqueuse.

30 9. Composition pharmaceutique pour la décontamination en lanthanides et en cobalt d'un être vivant, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé

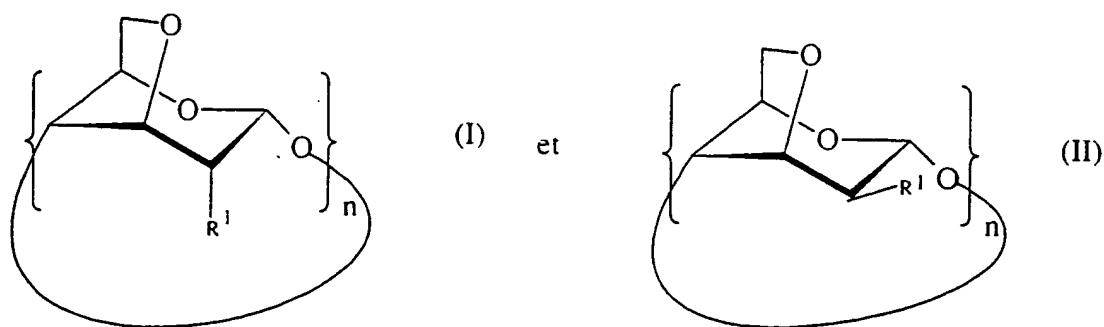
de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :



- 5 dans lesquelles l'un au moins des R^1 représente le groupe $-OCH_2COOH$ et les autres R^1 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe répondant à l'une des formules : OH , OR^2 , SH , SR^2 , $OCOR^2$, NH_2 , NHR^2 , NR^2R^3 , $CONR^2R^3$, $CONHR^2$, $CONH_2$, CN ,
 10 $COOR^2$, $COOH$ et R^2 , dans lesquelles R^2 et R^3 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O , S et N , et n est égal à
 15 6, 7 ou 8.

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, dans laquelle le dérivé de per(3,6-anhydro)cyclodextrine répond à la formule (I) dans laquelle tous les R^1 représentent le groupe $-OCH_2COOH$
 20 et n est égal à 6.

11. Complexe d'un métal choisi parmi Dy , Eu , Lu , La et Co et d'un dérivé de per (3,6-anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules suivantes :



dans lesquelles l'un au moins des R^1 représente le groupe $-OCH_2COOH$ et les autres R^1 qui peuvent être identiques ou différents, représentent un groupe

5 répondant à l'une des formules : OH , OR^2 , SH , SR^2 , $OCOR^2$, NH_2 , NHR^2 , NR^2R^3 , $CONR^2R^3$, $CONHR^2$, $CONH_2$, CN , $COOR^2$, $COOH$ et R^2 , dans lesquelles R^2 et R^3 qui peuvent

10 identiques ou différents représentent un groupe hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs

hétéroatomes choisis parmi O , S et N , et n est égal à 6, 7 ou 8.

12. Complexe selon la revendication 11, dans lequel le dérivé de per(3,6-anhydro) cyclodextrine

15 répond à la formule (I) dans laquelle tous les R^1 représentent le groupe $-OCH_2COOH$ et n est égal à 6.

1/2

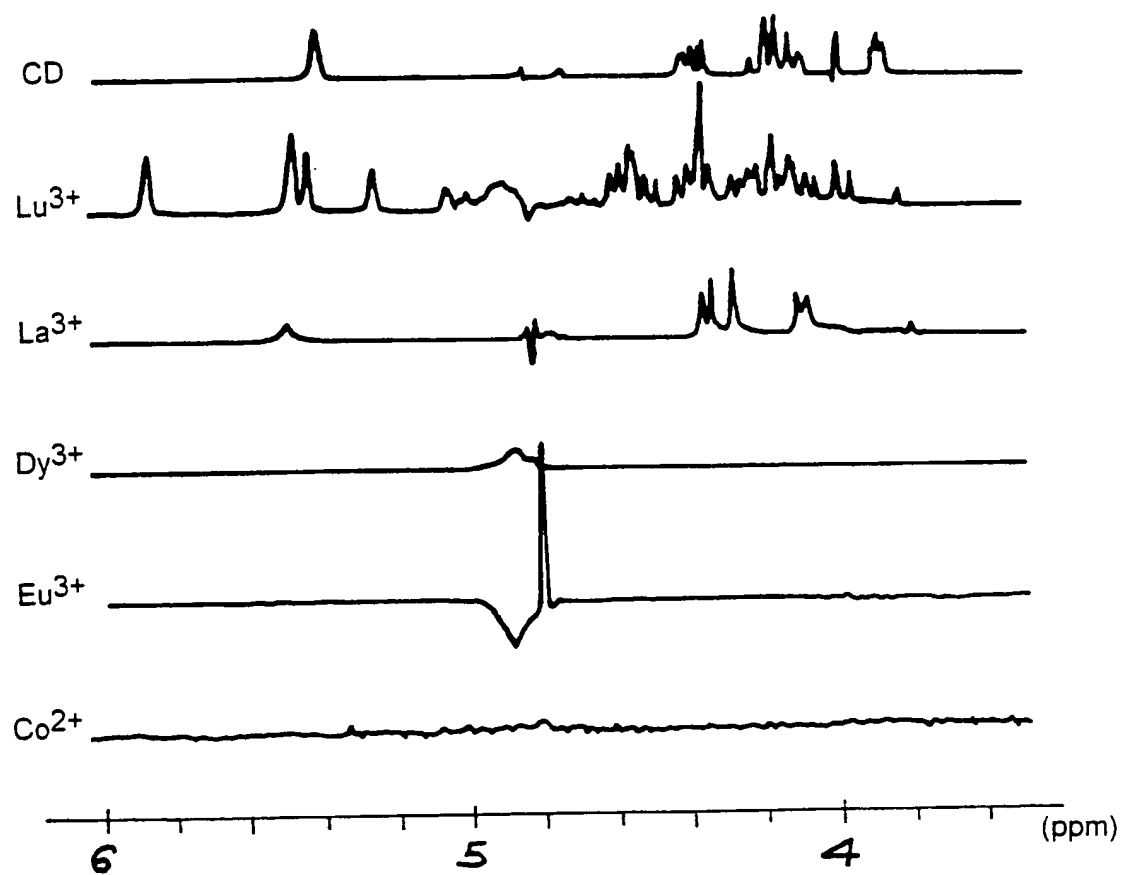


FIG. 1

2 / 2

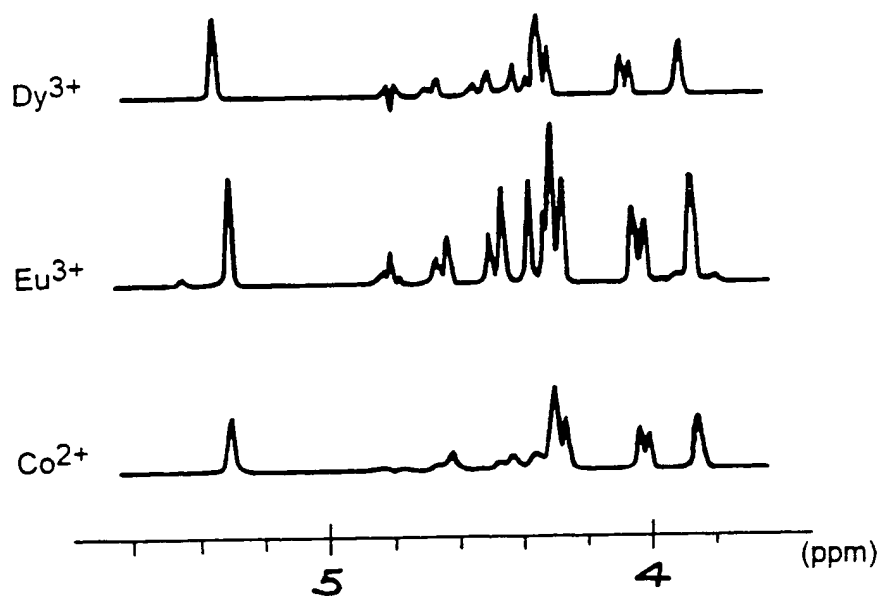


FIG. 2

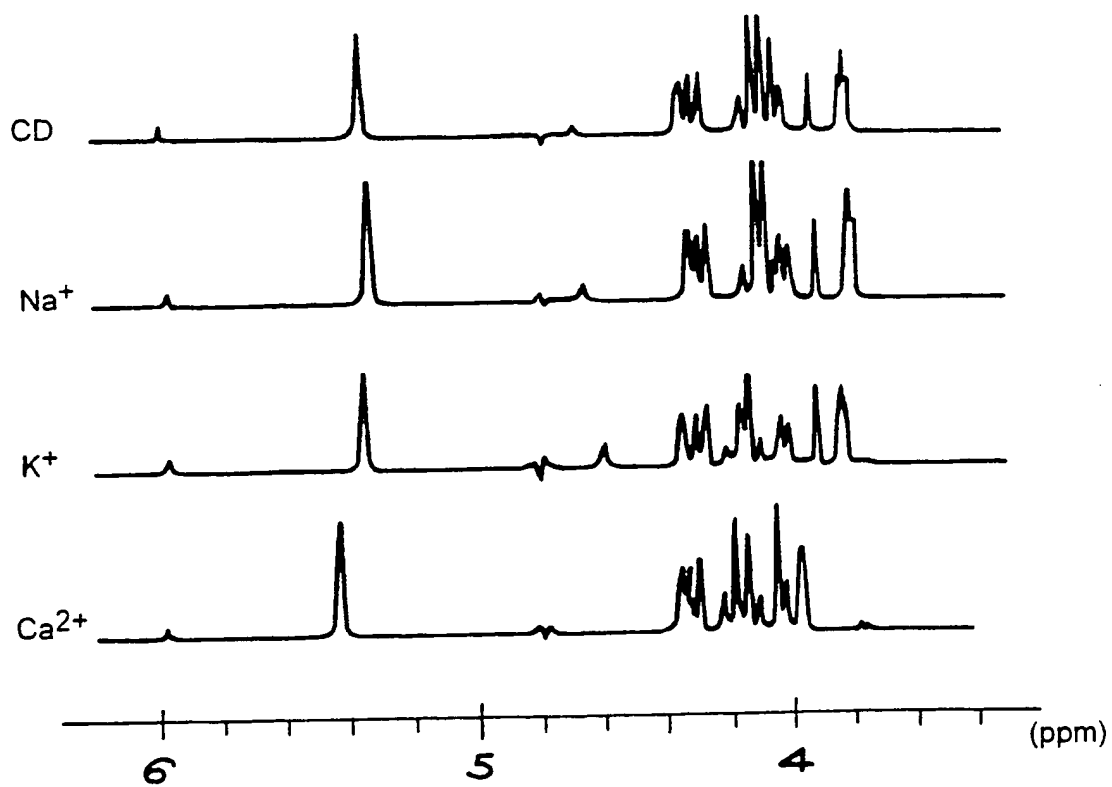


FIG. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 00/0923

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C08B37/16 B01J20/24 C02F1/28 A61K31/715

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C08B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 56829 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 17 December 1998 (1998-12-17) & FR 2 764 525 A (COMMISSARIAT A L' ENERGIE ATOMIQUE) 18 December 1998 (1998-12-18) cited in the application ---	
A	EP 0 787 744 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 6 August 1997 (1997-08-06) & FR 2 744 124 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 1 August 1997 (1997-08-01) cited in the application -----	

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 July 2001

Date of mailing of the international search report

19/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mazet, J-F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP-1/00923

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9856829 A	17-12-1998	FR 2764525 A	18-12-1998
		AU 8218198 A	30-12-1998
		EP 0991670 A	12-04-2000
		HU 0002298 A	28-11-2000
		ZA 9805079 A	12-01-1999
EP 787744 A	06-08-1997	FR 2744124 A	01-08-1997
		AU 707604 B	15-07-1999
		AU 1230397 A	07-08-1997
		HU 9700280 A	29-12-1997
		JP 9208603 A	12-08-1997
		US 5792857 A	11-08-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR/00923

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C08B37/16 B01J20/24 C02F1/28 A61K31/715

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou a la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultee (systeme de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C08B

Documentation consultee autre que la documentation minimale dans la mesure ou ces documents relevent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de donnees electronique consultee au cours de la recherche internationale (nom de la base de donnees, et si realisable, termes de recherche utilises)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Identification des documents cites, avec, le cas echeant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visees
A	WO 98 56829 A (COMMISARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 17 decembre 1998 (1998-12-17) & FR 2 764 525 A (COMMISARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 18 decembre 1998 (1998-12-18) cite dans la demande ---	
A	EP 0 787 744 A (COMMISARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 6 août 1997 (1997-08-06) & FR 2 744 124 A (COMMISARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE) 1 août 1997 (1997-08-01) cite dans la demande -----	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

Categories speciales de documents cites:

- *A* document definissant l'etat general de la technique, non considere comme particulierement pertinent
- *E* document anterieur, mais publie a la date de depot international ou apres cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorite ou cite pour determiner la date de publication d'une autre citation ou pour une raison speciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se referant a une divulgation orale, a un usage, a une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publie avant la date de depot international, mais posterieurement a la date de priorite revendiquée

- *T* document ulterieur publie apres la date de depot international ou la date de priorite et n'appartenant pas a l'etat de la technique pertinent, mais cite pour comprendre le principe ou la theorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulierement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulierement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *8* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date a laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 juillet 2001

Date d'expédition du present rapport de recherche internationale

19/07/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Europeen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Mazet, J-F

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Organisation Internationale No

PCI/FR/00923

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9856829 A	17-12-1998	FR 2764525 A	18-12-1998
		AU 8218198 A	30-12-1998
		EP 0991670 A	12-04-2000
		HU 0002298 A	28-11-2000
		ZA 9805079 A	12-01-1999
EP 787744 A	06-08-1997	FR 2744124 A	01-08-1997
		AU 707604 B	15-07-1999
		AU 1230397 A	07-08-1997
		HU 9700280 A	29-12-1997
		JP 9208603 A	12-08-1997
		US 5792857 A	11-08-1998

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.